

Untersuchungen zur Frage der Brauchbarkeit eines
neuen Gefäßerweiterers aus der Papaverinreihe
zur Behandlung obliterierender Arteriopathien

Ruth Uta von Tresckow

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. SEITZ

Untersuchungen zur Frage der Brauchbarkeit eines
neuen Gefässerweiterers aus der Papaverinreihe
zur Behandlung obliterierender Arteriopathien.



INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Ruth Uta von Tresckow

aus

Göttingen

1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555213_0042

Mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. K. Kollé

Tag der mündlichen Prüfung: 4. VIII. 1959.

Inhaltsangabe

I.	Einleitung	1
II.	Pharmakologische Eigenschaften von Sp 585	2
III.	Methodik	4
IV.	Unsere Untersuchungsergebnisse	9
V.	Statistische Beurteilung	20
VI.	Diskussion	23

Zusammenfassung

Literatur

Lebenslauf

I. Einleitung

Bei der Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen sind wir heute noch weitgehend auf eine symptomatische, nicht ätiotrope Therapie angewiesen. Da sich klinisch die organischen Arterienerkrankungen meist nicht voneinander trennen lassen, - mag es sich dabei um eine Obliteration auf dem Boden einer Angiitis, einer Sklerose oder einer Atheromatose handeln, - fassen wir sie zusammen unter dem Oberbegriff der obliterierenden Angiopathien. Sie alle zeigen das gemeinsame klinische Symptom der Minderdurchblutung auf Grund einer Strombahnverengung, mit Erscheinungsbildern wie dem des intermittierenden Hinkens oder trophischer Störungen an den Akren.

Unsere Therapie strebt an, die nicht miterkrankten Gefäßabschnitte kompensatorisch zu erweitern, ein Weg, den die Natur selbst wählt, indem sich die Peripherie bei zunehmender Einengung einer Schlagader weitstellt. Der Angriffsort der Erweiterungsmaßnahmen sind einmal die Endstromgefäße peripher vom Verschuß und zum anderen die Kollateralgefäße selbst. Zu den Behandlungsmethoden gehört neben Sympathektomien, Sauerstoffinsufflationen, Rollübungen (nach Ratschow) und anderen mehr auch die Injektion von gefäßdilatierenden Mitteln.

Von der Dr. Karl Thomae GmbH / Biberach an der Riss wurde eine Substanz entwickelt, die die Versuchsbezeichnung Sp 585 führt. In pharmakologischen Testungen am Tier bewies sie sowohl spasmolytische Wirkung der glatten Muskulatur als auch Gefäßwirkung im Sinne einer peripheren Vasodilation.

Ziel unserer klinischen Untersuchung war, diese Substanz zu prüfen im Hinblick auf ihre therapeutische Eigenschaft bei Patienten mit obliterierenden Arteriopathien. Mit Hilfe der Venenstauungsphlethysmographie wurde deshalb die Wirksamkeit von Sp 585 auf das Blutstromvolumen in der Wade untersucht.

II. Pharmakologische Eigenschaften von Sp 585

Die von der Dr. Karl Thomae GmbH zwecks Testung zur Verfügung gestellte Substanz, mit der Versuchsbezeichnung Sp 585, ist ein synthetisch hergestellter Abkömmling der Papaverinreihe aus der Gruppe der tertiären Amine.

Aus *Papaver somniferum*, dem Schlafmohn, werden die zwei großen Opiumalkaloidgruppen der Phenantren- und der Isochinolinabkömmlinge gewonnen. Papaverin ist ein Benzylderivat der Isochinolinalkaloide, die sich dadurch auszeichnen, daß sie nur schwache analgetische Wirkung besitzen, im Gegensatz zu den Morphinen der Phenantrengruppe. Papaverin ist vielmehr ein wichtiges Spasmolytikum der gesamten glatten Muskulatur und bewährt sich besonders als gefäßaktives Mittel.

Sp 585 fiel bei der pharmakologischen Testung durch die gute muskulär angreifende Wirkung auf, es war in allen Versuchen dem Papaverin gleich oder überlegen. Am isolierten, mit Bariumchlorid kontrahierten Meeresschweinchenkolon betrug die relative Wirkungsstärke von Sp 585 : Papaverin etwa 2 : 1. Bei den Untersuchungen am Ganztier war das Sp 585 dem Papaverin an Wirkungsintensität gleich, an Wirkungsdauer jedoch überlegen. Sowohl am isolierten Uterus, wie am gleichen Organ in situ waren Sp 585 und Papaverin gleichwertig. Derselbe Befund ließ sich beim Cardiospasmus des Kaninchens nachweisen.

Am isolierten, durchströmten Kaninchenohr, nach Tonisierung der Gefäße, wirkte Sp 585 etwa doppelt so stark gefäßaktiv, an der isolierten durchströmten Hinterextremität der Katze etwa dreimal so stark gefäßdilatierend wie Papaverin. Bei der mit der Bubble-flow-Methode gemessenen Coronardurchblutungszunahme zeigte sich die Substanz dem Papaverin um 10 - 20 % überlegen.

Sp 585 zeigte keine chronischen Toxizitätserscheinungen. Gewichtsentwicklung, Blutbild und histologische Untersuchung der Organe blieb ohne Besonderheit. Eine Schädigung des Atemzentrums konnte auch bei hohen Dosen ausgeschlossen werden.

Der Blutdruck sank bei intravenöser Applikation etwas stärker ab als bei Papaverin, und zwar bei Gaben von 0,5 - 2 mg/kg bei Katzen und Kaninchen um 30 - 60 mm Hg. Nach 2- 3 Minuten erreichte der Blutdruck wieder den Ausgangswert.

Eine sedative Wirkung war bei Versuchen an Mäusen nicht nachzuweisen. Dagegen konnte sowohl nach elektrischer wie nach mechanischer Schmerzauslösung ein analgetischer Effekt an der Maus festgestellt werden.

Ein Bronchospasmus, wie er tierexperimentell bei verschiedenen papaverinähnlichen Substanzen beobachtet wurde, konnte ausgeschlossen werden.

Die Verträglichkeit der Substanz wurde sowohl peroral als auch parenteral festgestellt.

III. Methodik

Wir führten unsere Untersuchungen an zwei verschiedenen Personengruppen durch. Dabei handelte es sich einmal um gefäßgesunde Versuchspersonen, zum anderen um Patienten mit oscillographisch nachgewiesenen obliterierenden Angiopathien.

Wir benutzten die Methode der Venenstauungsplethysmographie mit einer Apparatur, wie sie von Abramson, Grant & Pearson und Barcroft entwickelt und von Hess modifiziert wurde. Es ist uns damit möglich, quantitative Bestimmungen des Bluteinstromvolumens in der Wade durchzuführen, wobei die Muskeldurchblutung im Vordergrund steht. Dabei wird die Tatsache genutzt, daß die Blutvolumenzunahme während einer Blockade des venösen Rückstroms für die Dauer von einigen Pulsschlägen gleichmäßig ansteigt. Das Venenbett kann sich bis zu einem gewissen Grad erweitern und die gesteigerte Blutfülle aufnehmen. Erst nach mehreren Sekunden reagiert es mit einem Druckanstieg, wobei dann die Kurve nicht mehr linear verläuft. Diese Methode ist deshalb besonders geeignet, weil man auf Grund von laufenden Messungen, noch während der Injektion eines Medikamentes, dessen therapeutischen Effekt überprüfen kann.

Der Apparat besteht aus einem 15 cm langen Plexiglasrohr, das innen lose mit einer Gummihülse ausgekleidet ist, deren Rand sich auf den des Rohres umschlägt und dort befestigt ist. Der Zwischenraum kann mit Wasser gefüllt werden und ist verbunden mit einer Zuleitung zu einem drei Liter fassenden, heizbaren und graduierten Glaszylinder. In den Raum zwischen Plexiglasrohr und Gummimanschette ist ein Steigrohr eingelassen, in wel-

chem ein Schwimmer beweglich aufgehängt ist. Dieser überträgt jede Schwankung des Flüssigkeitsspiegels über einen Schreibhebel auf einen Kymographen mit Zeitschreibung.

Die Wade der liegenden Untersuchungsperson wird von dem Plethysmographen umschlossen. Das auf ca. 32 Celsius erwärmte Wasser wird unter Hin- und Herbewegen des Beines in die Gummimanschette eingelassen, bis diese sich gleichmäßig und fest dem ganzen Umfang der Wade angelegt hat. Um Oberschenkel und Unterschenkel wird je eine Blutdruckmanschette angebracht, die mit Sauerstoff aufgepumpt werden kann.

Es wird nun am Unterschenkel mit einem Druck von ca. 210 mm Quecksilbersäule gestaut, um den Blutstrom unterhalb der Apparatur auszuschalten. Dann wird die Oberschenkelmanschette kurzfristig (etwa 10 Sekunden) auf 60 mm Hg aufgepumpt, d. h. der venöse Abfluß aus der Wade wird blockiert. Die dadurch entstehende Volumenzunahme läßt den Flüssigkeitsspiegel im Steigrohr ansteigen, damit den Schwimmer, und man erhält eine mit der Pulswelle treppenförmig ascendierende Kurve aufgezeichnet. Aus der geometrischen Darstellung des Anstiegs läßt sich nach Eichung des Systems die Blutstromvolumenzunahme errechnen. Da das Volumen des Plethysmographen bekannt und konstant ist, ergibt sich der Gewebsanteil des Beines aus der Menge des zur Füllung benötigten Wassers. Berechnet man zunächst die Volumenzunahme für den Zeitraum von 6 Sekunden, so läßt sich aus

$$\frac{\text{Volumenzunahme in 6 sec (ccm)} \times 10 \times 100 \text{ (ccm)}}{\text{Gliedvolumen}}$$

Bluteinstrommenge in ccm/100 ccm Gewebe/Minute bestimmen.

In drei Versuchsreihen prüften wir die Wirkung von Sp 585 und zwar nach allgemeiner Applikation, also nach intravenöser und subcutaner bzw. intramusculärer Injektion, und nach Injektion des Medikamentes direkt in die zuführende Femoralarterie. Um Ungenauigkeiten auszugleichen, führten wir jeweils mehrere Meß-Serien von fünf Minuten Dauer durch, wobei alle 30 Sekunden eine Messung vorgenommen wurde, und mittelten die Werte. Zwischen den einzelnen Serien wurden Erholungsphasen von fünf Minuten eingehalten.

Es wurden zunächst bei jedem Probanden jeweils drei Meß-Serien zur Bestimmung des Ruheblutstroms durchgeführt und deren Werte gemittelt. Das Ruheblutvolumen kann bei den gleichen Personen an verschiedenen Tagen durchaus Schwankungen unterlegen sein, die von Temperatur, vorangegangener Muskelleistung und anderen Faktoren abhängig sind. Nachdem der Ruhewert gesichert war, wurde Sp 585 in den verschiedenen Applikationsformen injiziert.

Bei der intravenösen Applikation gaben wir die Substanz mit einer Dosis von 50 mg während 2 - 4 Minuten oder als Dauerinfusion von 50-150 mg, jeweils verdünnt mit Aqua redest. Dabei wurden intra injectionem unmittelbar nach Beendigung der Injektion und 10 und 20 Minuten nach Beendigung der Injektion Meß-Serien durchgeführt.

Bei subcutaner bzw. intramusculärer Anwendung verabfolgten wir 50-100 mg Sp 585. 10 und 20 Minuten nach Medikamentengabe wurde das Blutstromvolumen durch je eine Meß-Serie bestimmt.

Bei intraarterieller Injektion von 50 mg und Dauerinfusionen von 50 - 150 mg der Substanz wurde das Blutstromvolumen während der Injektion bzw. Infusion laufend durch eine oder mehrere Meß-Serien bestimmt. Im gleichen Untersuchungsgang wurde Adenosintriphosphorsäure (ATP) mit einer durchschnittlichen Dosis

von 0,8 mg/Minute intraarteriell injiziert und zwar erst dann, wenn nach genügend langer Infusion von physiologischer Kochsalzlösung auf Grund von mehreren Messungen Sicherheit bestand, daß der Blutstrom nach der vorangegangenen Steigerung durch Sp 585 wieder vollständig zu Ruhewerten zurückgekehrt war. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß intraarterielle ATP-Gaben von 0,8-1,0 mg/min ein Maximum der möglichen Blutstromvolumensteigerung im injizierten Arterienbereich hervorruufen, wie sie sonst nur unter Bedingungen der reaktiven Hyperämie nach äußerster Sauerstoffnot gemessen werden kann. Diese Blutvolumenzunahme ist auch durch höhere Dosen von ATP nicht mehr zu steigern. Wenn wir also gleichzeitig die Wirkung von ATP überprüften, so geschah es darum, um bei der jeweiligen Versuchsperson die maximale Fähigkeit zur Volumensteigerung mit der nach Sp 585 Injektion vergleichen zu können. Dabei ist es wichtig, daß dieser Vergleich in ein und demselben Untersuchungsgang angestellt wird, d.h. daß ATP und die Testsubstanz parallel in die gleiche Kanüle beim gleichen Patienten gegeben werden. Dies hat seinen Grund darin, daß jeder Proband und vornehmlich jeder Patient mit einer peripheren Gefäßobliteration eine individuell verschiedene Fähigkeit zur Steigerung seines Blutvolumens besitzt. Der Ruheblutstrom in der Wade weicht beim Gesunden und beim Gefäßkranken nicht wesentlich voneinander ab und beträgt im Mittel zwischen 1,0- 3,5 ccm/100 ccm Gewebe/Minute. Erst das Ausmaß der medikamentös oder durch Muskelleistung hervorgerufenen Mehrdurchblutung zeigt die Fähigkeit des Einzelnen zur Blutstromvolumensteigerung an. ATP erzielt die maximalen Werte, die ein Patient aufzubringen vermag.

Zum anderen hängt die Wirkung der gefäßdilatierenden Substanz von der Lage der Kanüle ab und damit von der Richtung des Injektionsstromes. Dabei können, je nachdem wohin sich letzterer richtet, vorwiegend die Gefäße der Unterschenkelmuskulatur erweitert werden oder aber weite Gebiete des Oberschenkels. Im letzteren Fall wird

die Wade wesentlich weniger Blut bekommen, da der Hauptstrom in weiter proximal gelegene Muskelpartien abfließt. Wir gehen auf dieses Problem in der Diskussion näher ein.

Für alle Applikationsformen wurde jeweils die maximale Änderung im Vergleich zum Ruheblutstromvolumen in $\text{ccm}/100 \text{ ccm Gewebe}/\text{Minute}$ und in Prozenten errechnet.

IV. Unsere Untersuchungsergebnisse

Die erste Gruppe unserer Untersuchungen umfaßte 7 gefäßgesunde Probanden, denen wir Sp 585 intravenös injizierten, und zwar 4 mal mit einer Dosis von 50 mg während 2-4 Minuten und 3 mal in Form einer Dauerinfusion von 50 - 150 mg innerhalb 10-18 Minuten. Die Dosierungen im Einzelnen und die Wirkung der Medikamentation auf das Blutstromvolumen in der Wade ist aus Tabelle I ersichtlich, wobei gleichzeitig die maximale Abweichung des Blutstromvolumens vom mittleren Ruhewert in ccm und Prozenten berechnet ist. Der Verlauf der Volumenänderung ist in Abbildung I graphisch dargestellt. Vier der Probanden zeigten im Mittel eine Zunahme des Blutstromvolumens um 12 - 92 % des Ruhewertes drei eine Abnahme um 18-46 %. Die unter G 17 aufgeführte Versuchsperson kollabierte im Liegen nach einer Dauerinfusion von 150 mg innerhalb von 11 Minuten. Bei denjenigen Messungen, die eine Zunahme des Blutstromvolumens zeigten, lag das Maximum des Anstiegs jeweils 3-5 Minuten nach Beginn der Injektion. Danach fielen die Werte regelmäßig wieder ab, teilweise sogar unter die Ruhenorm.

In der zweiten Gruppe wurden 4 Patienten mit nachgewiesener obliterierender Gefäßerkrankung der unteren Extremität untersucht. Dabei gaben wir 3 mal 50 mg Sp 585 intravenös während 2-4 Minuten und einmal als intravenöse Dauerinfusion von 100 mg innerhalb von 20 Minuten. Alle 4 Patienten zeigten im Mittel eine Abnahme des Blutstromvolumens um durchschnittlich 19,25 % der Ausgangswerte. Wenn es in 3 Fällen auch zu einem anfänglichen, ganz geringen Anstieg kam, so überwog doch größtenteils die gleich darauffolgende und stetige Volumenabnahme. Tabelle 2 gibt den Effekt der Injektion auf das Blutstromvolumen in der Wade in Zahlenwerten an, Abbildung 2 zeigt ihn in graphischer Darstellung.

Nr.	Name, Alter	Dosis	Blutstromvolumen in cm^3 / 100 cm^3 Gewebe /min					Maxim. Änderung	
			vorher	intra injecti- onem	unmittelbar nach Beendigung d. Injektion	10 min	20 min	in cm^3	in %
G 11	Sch. L., 23	50 mg/2 min.	1.09	1.48	2.09	1.19	1.02	+ 1.10	+ 92
G 12	W. E., 23	100 mg/18 min.	3.0	1.69	2.35	1.97	-	- 1.41	- 46
G 13	B. M., 22	50 mg/3 min.	1.98	2.0	2.37	2.01	-	+ 0.39	+ 20
G 14	P. R., 23	50 mg/4 min.	1.39	1.45	1.92	1.73	1.54	+ 0.53	+ 37
G 15	F. W., 23	50 mg/3 min.	1.62	1.44	1.36	1.33	-	- 0.29	- 18
G 16	W. H., 23	50 mg/10 min.	1.32	1.16	0.99	0.84	0.94	- 0.48	- 36
G 17	K. E., 22	150 mg/11 min.	2.35	2.28	2.63	2.45	Pat. kollabiert	+ 0.28	+ 12

Tabelle I

Intravenöse Injektion von Sp 585 und ihre Wirkung auf das Blutstromvolumen in der Wade bei gefäßgesunden Versuchspersonen.

Nr.	Name, Alter	Dosis	Blutstromvolumen in cm^3 / 100 cm^3 Gewebe / min.						Maximale Änderung	
			vorher	intra injectionem	unmittelbar			nach Beendigung der Injection	in cm^3	in %
					10 min.	20 min.				
K 11	E.A., 51	50 mg/2 min.	2.8	2.83	2.41	2.29	—	— 0.5	— 18	
K 12	A.A., 54	50 mg/2 min.	0.93	1.56	0.85	0.94	0.82	— 0.11	— 12	
K 13	B.J., 59	50 mg/4 min.	2.23	2.69	2.13	1.92	—	— 0.31	— 14	
K 14	S.G., 56	100 mg/20min.	2.27	1.71	1.52	—	—	— 0.75	— 33	

Tabelle 2 Intravenöse Injektion von Sp 585 und ihre Wirkung auf das Blutstromvolumen in der Wade bei Patienten mit obliterierender Gefäßerkrankung der unteren Extremität.

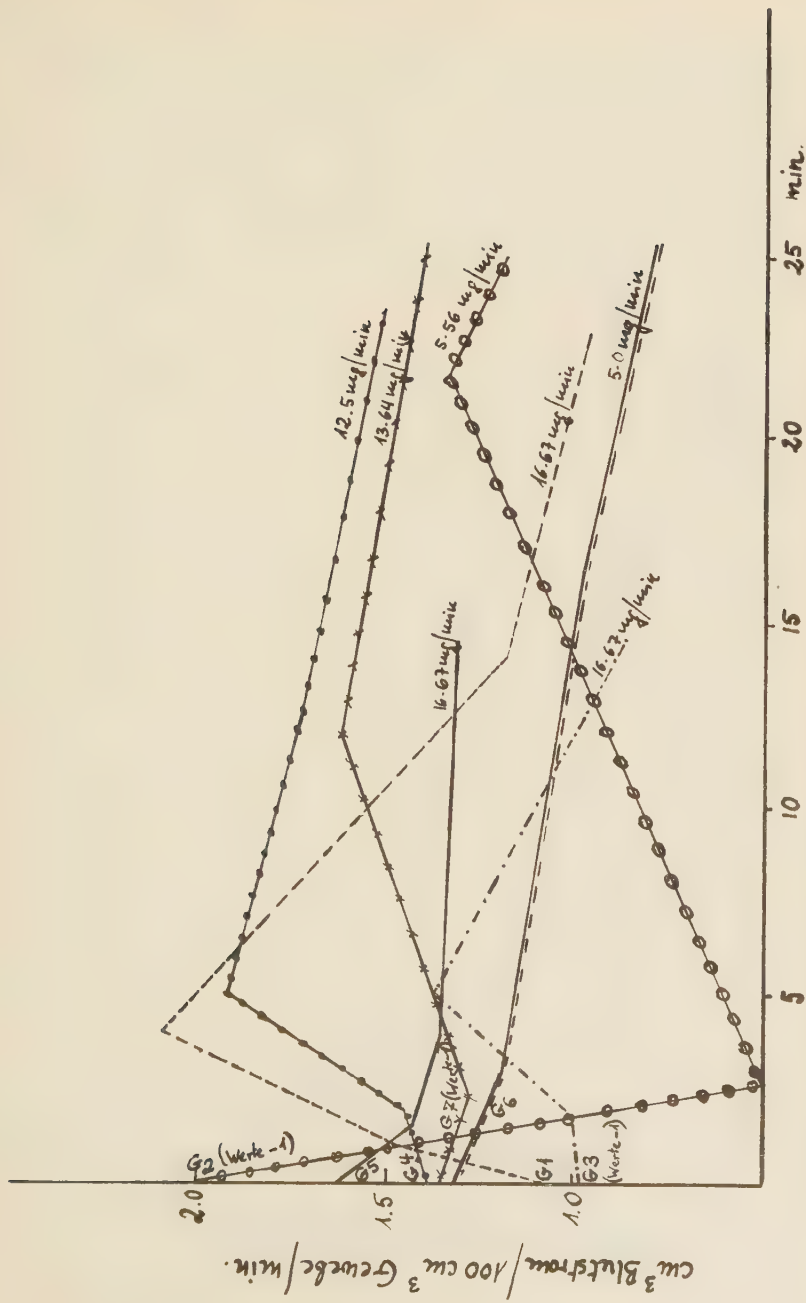


Abb. 1: Intravenöse Injektion von Sp 585 bei gefäßgesunden Versuchspersonen.



Abb. 2: Intravenöse Injektion von Sp 585 bei Patienten mit obliterierenden Arteriopathien.

Bei einer dritten Gruppe applizierten wir 6 gefäßgesunden Versuchspersonen Sp 585 subcutan bzw. intramuskulär mit einer Dosis von 50-100 mg. Dabei ergab sich nur in einem Fall eine Volumenzunahme um 16 % des Ruheestroms, in 5 Fällen dagegen eine Abnahme von im Durchschnitt 26,6 % der Ausgangswerte. Zahlenwerte und Dosierungen im Einzelnen sind aus Tabelle 3 zu ersehen, graphische Darstellung der Injektionswirkung aus Abbildung 3.

Die vierte Gruppe umfaßte 4 Patienten mit gesicherter Gefäßobliteration. Wir verabreichten 50-100 mg der Substanz subcutan bzw. intramuskulär. 3 der Patienten zeigten danach eine deutlich meßbare Verminderung des Blutstromvolumens um 20-34 %. In einem Fall kam es zu einer geringen Steigerung, deren Maximum 15 Minuten post injectionem erreicht war. Tabelle 4 gibt eine zahlenmäßige und Abbildung 4 eine graphische Darstellung der Messungsergebnisse.

Die fünfte Gruppe bestand aus 3 gefäßgesunden Probanden. Wir verabfolgten Sp 585 intraarteriell direkt in die Femoralarterie der untersuchten unteren Extremität, und zwar in Form von Dauerinfusionen von 15-18 Minuten und einer Dosis von 100-120 mg. Es zeigte sich jedesmal eine Zunahme des Blutstromvolumens um 7,3-106 %, während die Messungen bei dem vergleichsweise injizierten ATP einen Anstieg um 450-2040 % des Ruhewertes ergaben. Aus Tabelle 5 sind die einzelnen Werte und Vergleichszahlen zu ersehen.

Bei einer sechsten Gruppe prüften wir an 10 Patienten mit nachgewiesenem peripheren Gefäßverschluß die intraarterielle Wirkung von Sp 585. 6 mal gaben wir 50 mg der Substanz innerhalb von 3 Minuten, 4 mal in

Nr.	Name, Alter	Dosis	Blutstromvolumen in cm ³ / 100 cm ³ Gew. / min.			Maxim. Änderung	
			vorher	10 min. post injectionem	20 min. post injectionem	in cm ³	in %
G 21	E.R., 19	100 mg i.m.	1.26	0.86	0.82	- 0.44	- 36
G 22	H.K., 25	75 mg s.c.	1.14	0.93	1.19	- 0.21	- 19
G 23	M.J., 55	100 mg i.m.	1.69	1.14	1.14	- 0.57	- 34
G 24	H.G., 24	100 mg i.m.	2.23	1.79	-	- 0.44	- 20
G 25	P.R., 23	50 mg s.c.	2.29	2.66	-	+ 0.37	+ 16
G 26	B.M., 22	50 mg i.m.	1.07	0.95	0.81	- 0.26	- 24

Tabelle 3 Subcutane bzw. intramusculäre Injektion von Sp 585 und ihre
 Wirkung auf das Blutstromvolumen in der Wade bei gefäßgesun-
 den Versuchspersonen.

Nr.	Alter, Name	Dosis	Blutstromvolumen in cm^3 / 100 cm^3 Gew. / min.			Maxim. Änderung	
			vorher	10 min. post injecti- onem	20 min. post injectionem	in cm^3	in %
K 21	A.A., 54	50 mg s.c.	1.08	1.06	1.28	+ 0.2	+ 18
K 22	G.X., 59	50 mg s.c.	1.44	1.04	1.13	- 0.4	- 28
K 23	O.E., 50	50 mg s.c.	3.89	3.77	3.1	- 0.79	- 20
K 24	S.M., 53	100 mg i.m.	2.28	1.69	1.5	- 0.77	- 34

Tabelle 4 Subcutane bzw. intramusculäre Injektion von Sp 585 und ihre Wirkung auf das Blutstromvolumen in der Wade bei Patienten mit obliterierender Gefäßerkrankung der unteren Extremität



Abb. 3: Subcutane bzw. intramusculäre Injektion von Sp 585 bei gefäß-
gesunden Versuchspersonen.

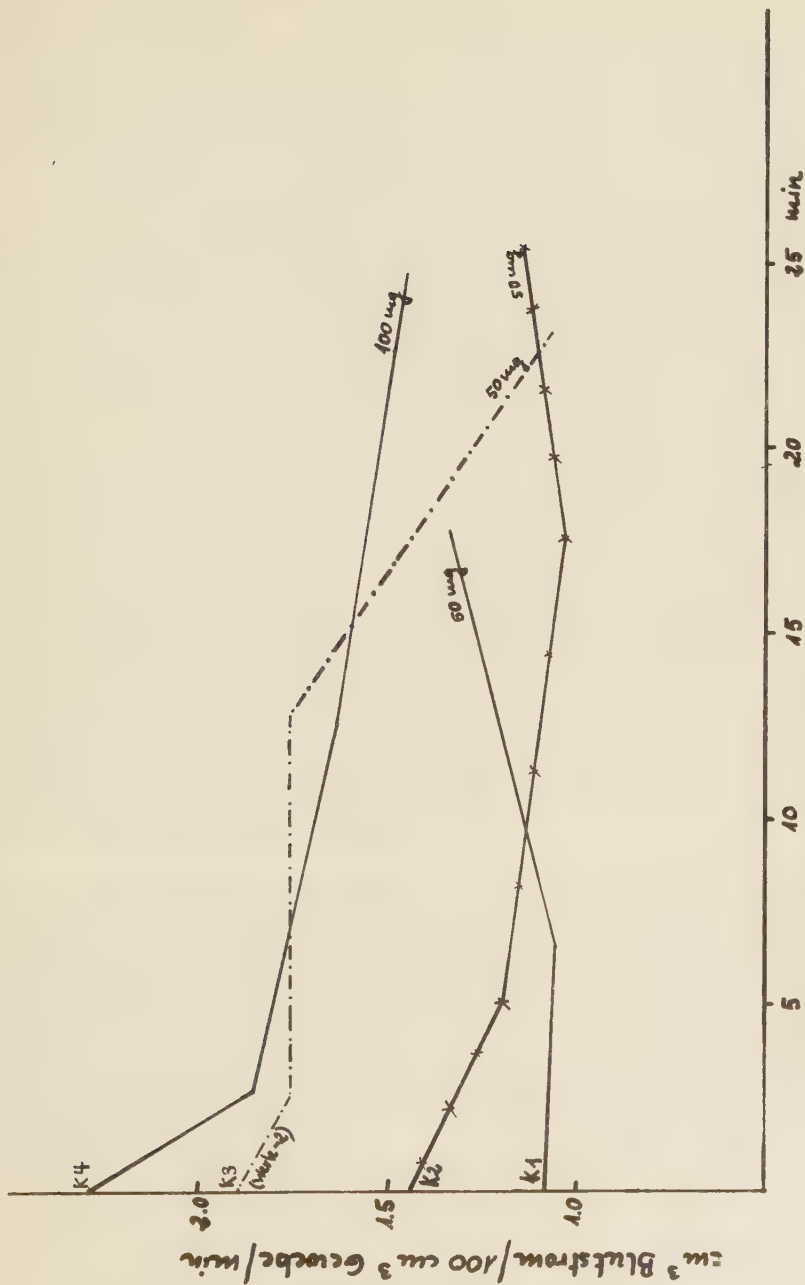


Abb. 4: Subcutane bzw. intramusculäre Injektion von Sp 585 bei Patienten mit obliterierenden Arteriopathien.

Form einer Dauerinfusion von 100-150 mg während 11-17 Minuten . In allen Fällen kam es zu einer Blutstromvolumensteigerung von 18-236 % gegenüber Anstiegswerten von 112-570 % bei ATP-Applikation. Tabelle 6 zeigt die Messungsergebnisse im Einzelnen. Während es für die ganze Dauer einer ATP Injektion bzw. Infusion zu einem ausgeprägten, anhaltenden Blutstromvolumenanstieg kommt, zeigte sich bei intraarterieller Verabfolgung von Sp 585 meist nur eine vorübergehende Steigerung des Bluteinstroms. Danach fielen die Werte wieder ab, so daß das Blutstromvolumen noch intra injectionem oder unmittelbar nach Beendigung der Injection zu seinem Ruhewert zurückkehrte, oder diesen in einigen Fällen sogar unterschritt. Abbildung 5 gibt eine graphische Darstellung der Mittelwerte von allen Messwerten der Versuche, bei denen Patienten mit Obliteration der Arteria femoralis Sp 585 in einer Dosis von 50 mg innerhalb von 3 Minuten gegeben wurde. Abbildung 6 zeigt die Mittelwerte der laufenden Blutstromvolumen-Messungen während intraarterieller Dauerinfusionen von Sp 585 bei gefäßkranken Patienten. Die Wirkung war hier nicht einheitlich. In 2 Fällen strebte die anfängliche Steigerung des Blutstromvolumens noch intra injectionem wieder den Ruhewerten zu, während in den beiden anderen Fällen ein deutlich erhöhtes Blutstromvolumen für die Dauer der Infusion registriert werden konnte.

Aus technischen Gründen war uns leider keine laufende Blutdruckkontrolle möglich. Bei 3 intravenös injizierten Probanden haben wir den Blutdruck vor, während und nach der Injektion gemessen, - bei 3 Versuchspersonen, die subcutan bzw. intramusculär injiziert wurden, machten wir vor und bis zu einer halben Stunde nach der Injektion Blutdruckkontrollen. Wir konnten nur unwesentliche Änderungen von 10 - 20 mm Hg des mittleren Blutdrucks feststellen.

Nr.	Name, Alter	Dosis	Blutstromvolumen in ccm / 100 cm ³ Gew./ min.		Blutstromvolumenzunahme		Blutstromvolumen- zunahme während ATP Injektion	
			vorher	intra injection:	in cm ³	in %	in cm ³	in %
1	P.R., 23	120mg/15 min.	1.36	2.3	+ 0.94	+ 70	+ 27,74	+ 2040
2	K.F., 27	100mg/15 min.	1.6	3.29	+ 1.69	+ 106	+ 7,2	+ 450
3	B.M., 22	100mg/18 min.	1.5	1.61	+ 0.11	+ 7,3	+ 19,0	+ 1270

Tabelle 5 Intraarterielle Infusion von Sp 585 und ihre Wirkung auf das Blutstromvolumen
in der Wade bei gefäßgesunden Versuchspersonen.

Nr.	Name, Alter	Dosis	Blutstromvolumen in cm^3 / 100 cm^3 Gewebe/ min.		Blutstromvolumenzunahme		Blutstromvolumenzunahme während ATP Injektion	
			vorher	intra injectionem	in cm^3	in %	in cm^3	in %
1	G.X., 59	50 mg/ 3min.	1.35	3.3	+ 1.95	+ 144	+ 2.99	+ 220
2	A.A., 54	50 mg/ 3min.	1.27	3.28	+ 2.01	+ 158	+ 5.9	+ 470
3	A.A., 54	50 mg/ 3min.	1.08	2.3	+ 1.22	+ 113	+ 4.92	+ 455
4	B.J., 59	50 mg/ 3min.	2.23	3.16	+ 0.93	+ 42	—	—
5	G.X., 59	50 mg/ 3min.	1.44	2.66	+ 1.22	+ 85	+ 5.04	+ 348
6	S.M., 53	50 mg/ 3min.	1.15	2.0	+ 0.85	+ 74	+ 3.07	+ 267
7	A.A., 54	150 mg/15min.	1.18	2.13	+ 0.95	+ 81	+ 4.82	+ 410
8	A.A., 54	150 mg/17min.	1.29	2.23	+ 0.94	+ 73	+ 6.46	+ 500
9	A.A., 54	100 mg/11min.	0.85	2.86	+ 2.01	+ 236	+ 4.85	+ 570
10	E.A., 51	100 mg/13min.	2.36	2.79	+ 0.43	+ 18	+ 2.64	+ 112

Tabelle 6 Intraarterielle Injektion bzw. Infusion von Sp 585 und ihre Wirkung auf das Blutstromvolumen in der Wade bei Patienten mit obliterierender Gefäßkrankung der unteren Extremität

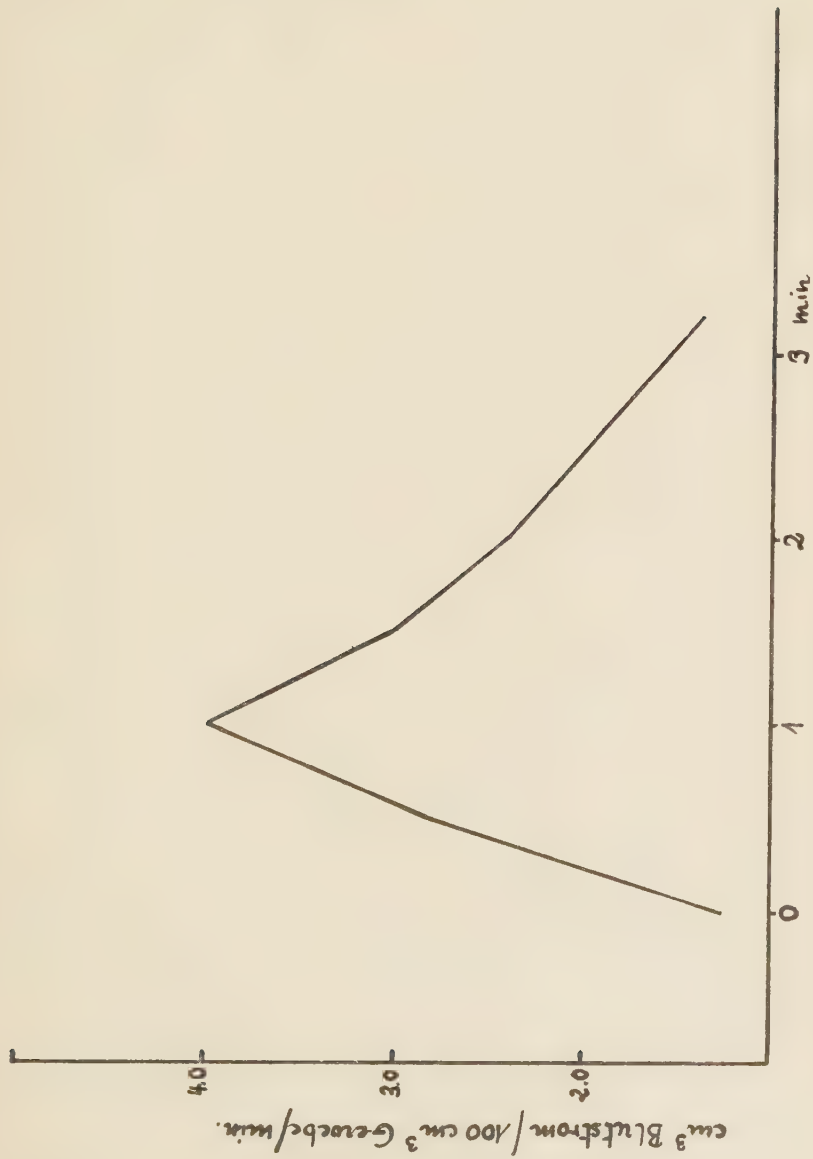


Abb. 5: Intraarterielle Injektion von Sp 585 (50 mg/3 min) bei Patienten mit obliterierenden Arteriopathien. (Mittelwerte)

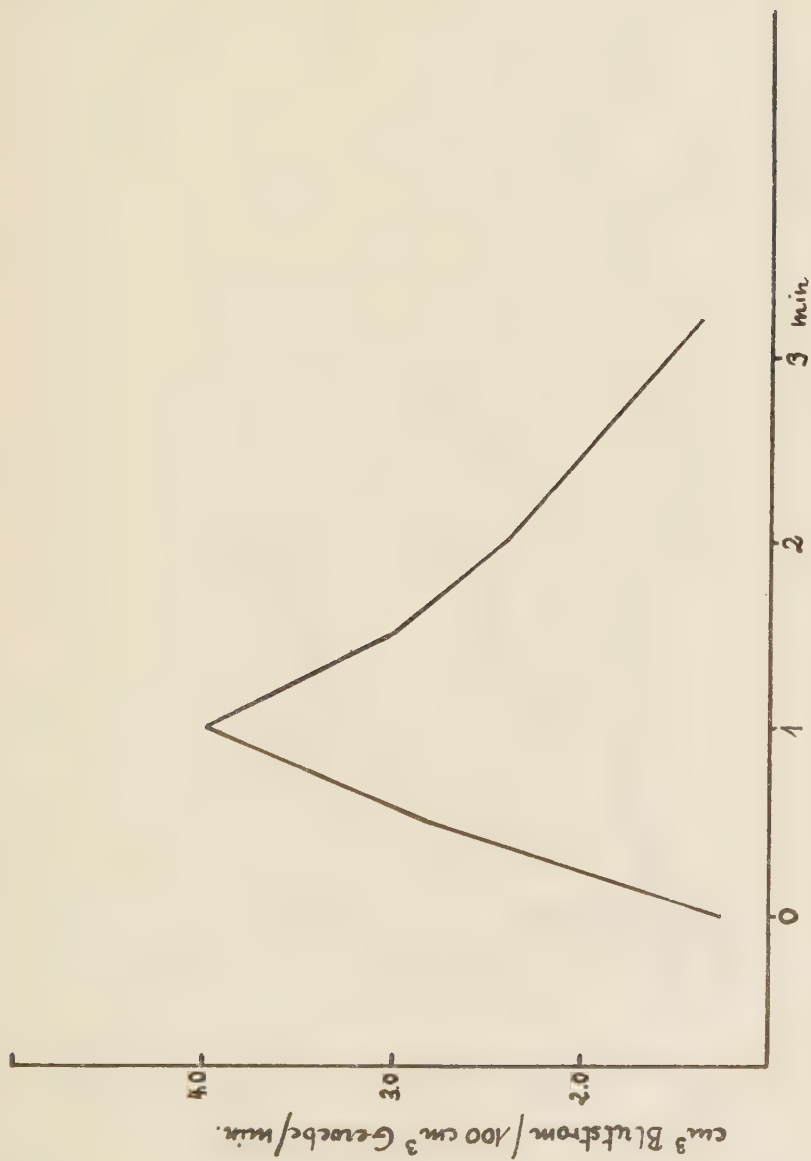


Abb. 5: Intraarterielle Injektion von Sp 585 (50 mg/3 min) bei Patienten mit obliterierenden Arteriopathien. (Mittelwerte)

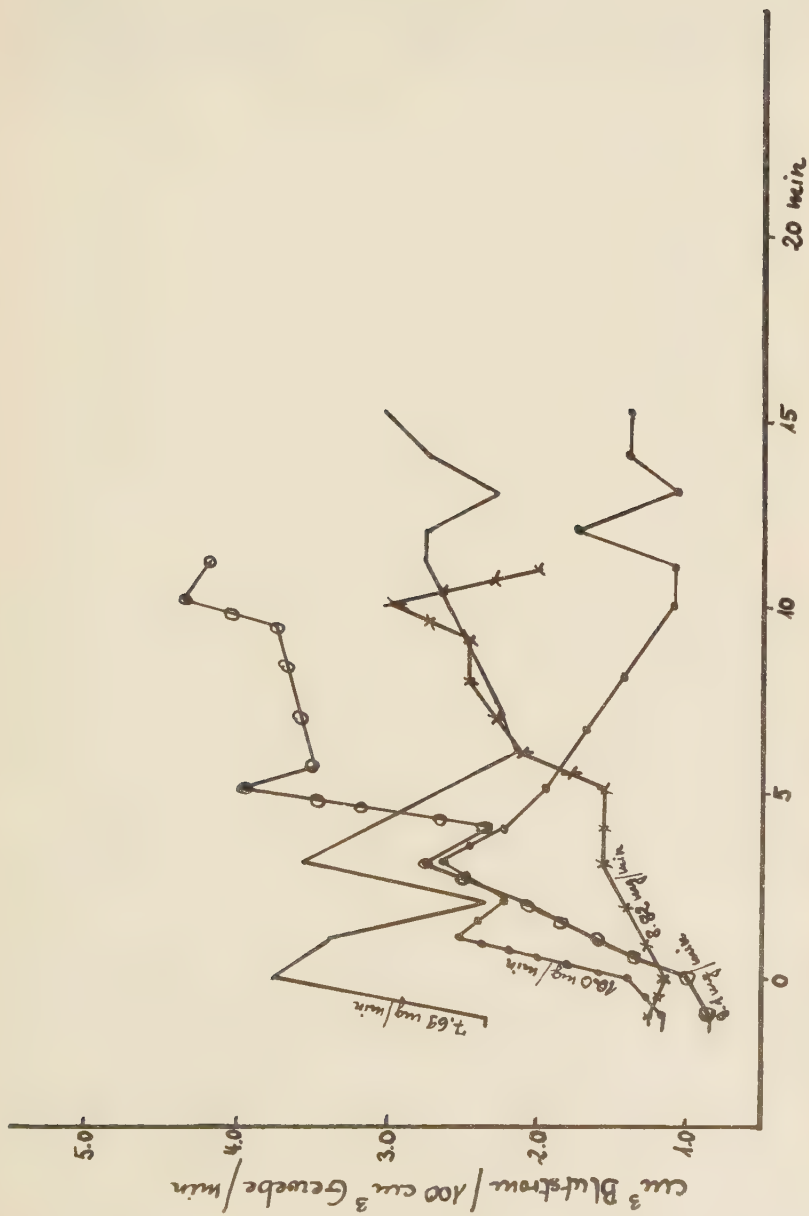


Abb. 6: Intraarterielle Dauerinfusion von Sp 585 bei Patienten mit obliterierenden Arteriopathien.

Keine der Versuchspersonen klagte im Zusammenhang mit der Verabreichung von Sp 585 über Beschwerden irgend einer Art. Eine Ausnahme bildete natürlich die Probandin, die bei intravenöser Dauerinfusion kollabierte.

V. Statistische Beurteilung unserer Untersuchungen

1. Statistische Methodik: Bei der Bestimmung des Blutstromvolumens wurden jeweils Meßreihen von 5 Minuten Dauer ausgeführt, bei denen alle 30 Sekunden eine Messung vorgenommen wurde. Als statistischer Parameter für eine solche Meßreihe wurde jeweils ihr Mittelwert genommen. Da es sich bei der Meßreihe um eine Zeitreihe handelt, bei der sicherlich die einzelnen Messungen keine unabhängigen Wiederholungen eines Experimentes (im statistischen Sinne) sind, kann dieser Mittelwert nur bedingt als statistische Meßzahl für das zu ermittelnde Blutstromvolumen angesehen werden. Andererseits wurden alle Meßreihen nach genau der gleichen Methodik ausgeführt, so daß es gerechtfertigt scheint, das Verhalten der aus den Meßreihen gewonnenen Mittelwerte als kennzeichnend für das Verhalten des Blutstromvolumens zu betrachten.

In diesem Zusammenhang soll erwähnt werden, daß eine Homogenitätsprüfung der Streuungen innerhalb der Meßreihen der Versuchsreihe der gesunden Probanden bei der Bestimmung des Ruheblutstromvolumens mittels des Bartlett-Test ein χ^2 mit $\uparrow(\chi^2) >$

10 %, d. h. eine gesicherte Homogenität ergab. Dies deutet einmal auf die Genauigkeit der Meßmethode hin, andererseits rechtfertigt es auch den oben dargelegten Standpunkt hinsichtlich der Interpretation des Mittelwertes aus einer Meßreihe.

2. Statistische Auswertung: Die Mittelwerte der zur Bestimmung des Ruheblutstromvolumens bei jeder Versuchsperson durchgeführten 3 Meß-Serien wurden gemittelt und dieser Wert als für das Ruheblutstromvolumen charakteristisch betrachtet.

Versuchsreihe	Umfang	Zahl der Abweichungen		Mittlere Abweichung	Varianz S^2	Streuung S	Mittl. Fehler $S_m = \frac{S}{\sqrt{N}}$
	N	+	-				
I G	7	4	3	+ 0,035	0,652	0,8076	+ 0,305
I K	4	2	2	- 0,033	0,478	0,6911	+ 0,345
II G	6	1	5	- 0,259	0,113	0,3368	+ 0,1374
II K	4	1	3	- 0,456	0,212	0,4608	+ 0,2304

Tabelle 7 Mittelwert der maximalen Abweichung vom Ruhewert, Varianz, Streuung und mittlerer Fehler der mittleren Abweichung

Er wurde verglichen mit den Mittelwerten der Meß-Serien nach der Medikamentengabe. Hierbei wurde nur auf die maximale Abweichung nach der Medikation geachtet. Die Auswertung ergab die Tabelle 7. Dabei bedeuten die einzelnen Versuchsreihen:

- I G = intravenöse Injektion bei Gefäßgesunden, I K = intravenöse Injektion bei Patienten mit obliterierender Arteriopathie,
- II G = subcutane bzw. intramuskuläre Injektion beim Gefäßgesunden, II K = subcutane bzw. intramuskuläre Injektion beim Gefäßkranken.

Bei den intraarteriellen Injektionen und Infusionen ist der Effekt ohnehin eindeutig, so daß auf eine statistische Auswertung verzichtet wurde.

3. Interpretation:

- a) Eine Prüfung der mittleren Abweichungen mittels des t-Testes ergibt, daß keine der 4 Abweichungen wesentlich von 0 verschieden ist.
- b) Der Vergleich der Varianten von I G und II G ergibt, daß diese nicht mehr als wesentlich gleich anzusprechen sind. (Prüfwert $F = 5,7$ für $n_1 = 36, n_2 = 5$ mit $0,5 > P(F) > 0,01$). Es ist daher zu vermuten, daß die Reaktion bei der Versuchsreihe I G eine homogenere war als bei der Versuchsreihe II G. Einen entsprechenden Schluß läßt auch die Verteilung der Abweichungen ziehen. Auf Grund des vorliegenden Materials läßt sich jedoch statistisch nicht belegen, daß bei den Versuchsreihen II G und II K die negative Abweichung eine größere Häufigkeit besitzt als die positive. Ebenso läßt es sich nicht belegen, daß die relative Häufigkeit für das Eintreten einer negativen Abweichung bei den mit I und II bezeichneten Versuchsreihen wesentlich verschieden sind.

VI. Diskussion

Unsere Untersuchungen zeigten, daß Sp 585 zweifelsohne gefäßaktiv ist. Bei allgemeiner Applikation, also bei Verabreichung der Substanz durch intravenöse oder subcutane bzw. intramuskuläre Injektion, wird das Blutstromvolumen in der Wade nicht wesentlich verändert. Im Bereich dieser relativ geringen Abweichungen vom Ruhewert wird das Blutstromvolumen eher vermindert als vermehrt, Selbst wenn es nach intravenösen Gaben vorübergehend zu leichten Anstiegen kommt, so ist doch dieser Effekt flüchtig und wird gefolgt von einer Verminderung des Einstroms.

Hess berichtet von den selben Ergebnissen bei allgemeiner Applikation von Eupaverin, ebenfalls einem Derivat von Papaverin. Er fand bei 9 Untersuchungen, wobei Eupaverin in einer Dosierung von 0,03-0,1 g gegeben wurde, nur 3 mal eine geringe Steigerung des Blutstromvolumens, 3 mal keine Änderung und 3 mal eine Verminderung. Papaverin (0,04 g) intravenös vermehrte ebenfalls das Stromvolumen nicht, einmal verminderte es dasselbe um 45%, in einem anderen Fall war keine wesentliche Reaktion festzustellen.

Ähnliche Ergebnisse sind in zahlreichen anderen Untersuchungen von verschiedensten vasodilatierenden Mitteln bei allgemeiner Applikation bestätigt worden. Eine Erklärung hierfür ergibt sich aus folgender Überlegung: Wird im Körper an einem bestimmten Organ plötzlich mehr Blut benötigt, ohne daß gleichzeitig eine Erhöhung des Herzminutenvolumens eintritt, so wird diese erhöhte Nachfrage nur befriedigt werden können wenn es an anderer Stelle zu einer Verminderung des Blutvolumens kommt. Der Organismus hat dafür einen physiologischen Regulationsmechanismus, der von De Bakey als "Borrowing Lending Prinzip" bezeichnet wurde. Durch Erhöhung des Strömungswiderstandes in einem anderen Stromgebiet und Erniedrigung am Ort erhöhten Blutbedarfs wird das Blut hierhin abfließen können. Es liegt nahe, bei unseren Be-

funden gleiche Vorgänge anzunehmen. Ein organisch verändertes und eingeengtes Gefäßgebiet wird den Strömungswiderstand weniger verringern können als ein organisch gesundes. Injizieren wir ein allgemein gefäßdilatierendes Mittel, so wird nach dem Borrowing Lending Prinzip das Blut in gesunde Gebiete abfließen auf Kosten der erkrankten. Dieser Effekt wird umso deutlicher sein, je gefäßaktiver die verabreichte Substanz und je ausgeprägter die organischen Gefäßveränderungen sind. Deutlich gemacht wird der besprochene Vorgang auch durch unsere Beobachtungen, daß bei unseren gefäßgesunden Versuchspersonen die Hälfte mit einem zeitweiligen Anstieg des Bluteinstroms nach intravenöser Applikation von Sp 585 reagierte, die Patienten mit obliterierenden Angiopathien dagegen alle im Mittel mit einer Verminderung. Bei den gefäßgesunden Probanden kann die Gefäßerweiterung auch der untersuchten Extremität zugute kommen, während bei den Gefäßkranken die Blutversorgung der organisch defekten Gebiete vermindert wird auf Grund des relativ mehr verminderten Widerstandes in gesunden Gebieten und des dorthin abströmenden Blutes.

Wir können diesen Effekt umgehen, wenn wir die Medikamentation lokal ansetzen, d.h. direkt in die zuführende Arteria femoralis injizieren. Unsere Versuche zeigten, daß es bei intraarterieller Verabfolgung von Sp 585 stets zu einem deutlichen Anstieg des Blutstromvolumens in der Wade kommt. Dabei errechnet sich als Mittelwert aus unseren 10 Versuchsreihen intraarterieller Injektionen bei Gefäßkranken eine Änderung des Blutstromvolumens während der Injektion um + 1,25. Den selben Mittelwert fand Hess bei Untersuchungen intraarterieller Injektionen von Papaverin bzw. Eupaverin. Papaverin wurde 6 mal in einer Dosis von 0,04 g gegeben, und immer kam es zu einer Blutstromvermehrung intra injectionem 3 mal um über 100 %, maximal um 231 %. Eupaverin (0,03-0,05 g) wurde 4 mal intraarteriell gegeben und führte jedesmal zu einer nur mäß-

ßigen Blutstromvolumenzunahme. Bei vergleichender ATP-Verabreichung bei ein und den selben Versuchspersonen zeigten die Sp 585-Patienten einen Blutstromanstieg von im Mittel 4,069, die Papaverin- bzw. Eupaverin-Patienten von im Mittel 8,675. Daß die maximale Fähigkeit zur Blutvolumensteigerung bei den beiden Gruppen so differiert hat seinen Grund darin, daß es sich bei den Sp 585-Probanden um Patienten mit schwerwiegenderen Gefäßveränderungen handelte als bei den Papaverin-Patienten. Es darf geschlossen werden, daß mit Sp 585 bzw. Papaverin und Eupaverin nur ein Viertel bzw. ein Achtel des maximal möglichen Blutstromvolumens zu erzielen ist. Nach den vorliegenden Ergebnissen können wir nicht entscheiden, ob Sp 585 eine größere Wirksamkeit besitzt als Papaverin. Eine genaue vergleichende Überprüfung der einzelnen Dosierungen wäre notwendig, um zu klären, ob die beiden Substanzen in ihrer Gefäßaktivität wesentliche Unterschiede zeigen.

Da der Mittelwert der Blutvolumenzunahme nach intraarterieller Sp 585 Injektion bei den Gefäßgesunden + 0,9 beträgt, bei einer maximalen Steigerungsfähigkeit von im Mittel 17,98, müssen wir annehmen, daß die maximale Wirkung der Substanz Sp 585 nicht über diese Werte hinausgeht. Wir beobachteten außerdem, daß die Blutstromsteigerung bei intraarteriellen Sp 585 Gaben nicht für die Dauer der Injektion anhält, sondern daß es noch intra infusionem wieder zu einem Rückgang kommt, manchmal bis unter die Ruhewerte. Daraus muß gefolgert werden, daß die Substanz nicht sofort im arteriellen Strombereich abgebaut wird, sondern auf dem venösen Rückweg wieder zu allgemein gefäßerweiternder Auswirkung kommt und damit zu oben beschriebenem negativen Effekt. Es wird also nur eine Substanz für intraarterielle Applikation geeignet sein, die bei Verlassen des Endstrombahngebietes bereits weitgehend gefäßinaktiv ist, wie das bei ATP der Fall ist.

Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß einige Autoren (Schoop) berichten, daß die Wirkungsstärke von ATP während intraarterieller Dauerinfusion großen Schwankungen unterlegen sei und das Blutstromvolumen innerhalb ein und derselben Infusion zwischen maximal gesteigerten Werten und Ruhewerten abwechselte. Dies deckt sich nicht mit unseren Erfahrungen. Wir konnten beobachten, daß es an manchen Tagen zu sehr viel geringeren Anstiegen nach intraarteriellen ATP-Gaben kam wie bei dem gleichen Patienten zu einem anderen Zeitpunkt. Sticht man die Kanüle daraufhin noch einmal ein, so kann man unter Umständen eine prompte und anhaltende Steigerung des Blutvolumens mit sonst üblichen Werten erzielen. Noch deutlicher wird es, wenn man den gleichen Effekt erreicht, nachdem man mit der bereits eingeführten Kanüle geringe Manipulationen ausführt, d. h. die Richtung der Spitze ändert und damit die Richtung des Injektionsstromes. Es ist anzunehmen, daß es sich bei den vermeintlichen Wirkungsschwankungen von ATP lediglich darum handelt, daß die Kanüle nicht richtig liegt oder daß die Arteria profunda femoris punktiert wurde. Damit gelangt das Medikament nicht in den Hauptstamm der Femoralarterie sondern in Nebenäste. Dabei werden hauptsächlich Gefäßgebiete des Oberschenkels erweitert, das Blut strömt dort hin ab, und wir vermissen den Blutanstieg in der Wade. Abbildung 7 zeigt graphisch den Verlauf einer solchen "fehlgeleiteten" ATP Injektion, wie er sich bei Messung des Blutstromvolumens in der Wade bei einer gefäßgesunden Versuchsperson ergab. Die drei ersten Pfeile geben jeweils eine Punktion der Femoralarterie an. Als nach wiederholter Einführung der Kanüle kein bleibender Anstieg des Blutstromvolumens in der Wade registriert werden konnte, begannen wir mit der liegenden Injektionsnadel kleine Manipulationen auszuführen (Doppelpfeil) und konnten jedesmal, wenn wir der Kanüle eine bestimmte Richtung gaben, einen Anstieg provozieren. Der Zusammenhang zwischen der Lage der Kanüle und des davon abhängigen ATP-Einstroms in die verschiedenen Gefäßversorgungsgebiete geht daraus eindeutig hervor.

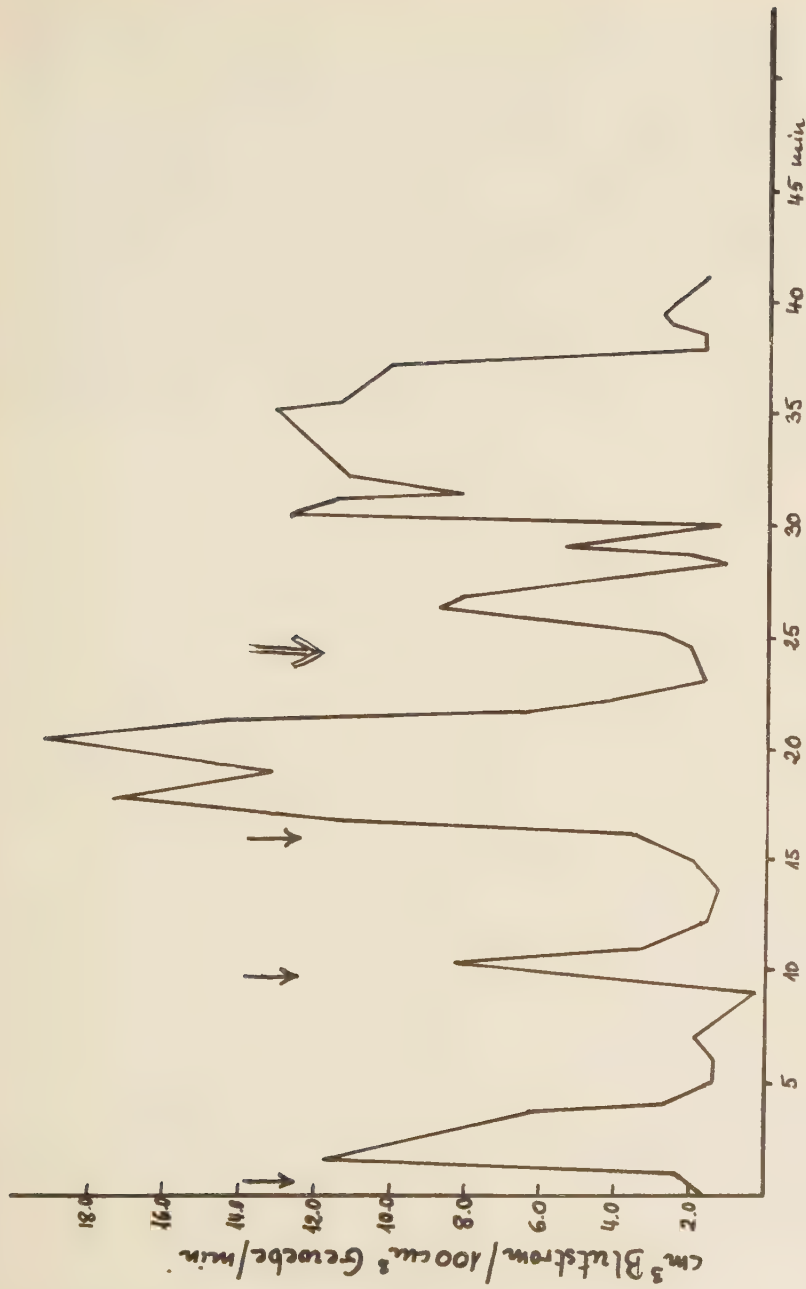


Abb. 7: Blutstromvolumen in der Wade während einer ATP-Infusion mit verschiedener Lage der Kanüle. (Vgl. Text)

Aus den oben besprochenen Ergebnissen unserer klinischen Prüfung von Sp 585 in Hinsicht auf den Einfluß dieser Substanz auf das Blutstromvolumen in der Wade ist ersichtlich, daß Sp 585 nicht geeignet ist als Therapeuticum für obliterierende Arteriopathien. Sein Effekt ist bei systemischer Anwendung von gleich zweifelhaftem Wert wie der bei jedem allgemein gefäßdilatierenden Pharmakon. In allgemeiner Applikation ist die Wirkung unbedeutend, in gezielter, intraarterieller Applikation ist sie dem ATP weit unterlegen. Wir können deshalb Sp 585 für die therapeutische Anwendung bei organischen Durchblutungsstörungen nicht empfehlen.

Zusammenfassung

Es wurde eine von der Dr. Karl Thomae GmbH/Biberach an der Riss entwickelte Substanz mit der Versuchsbezeichnung Sp 585, die sich pharmakologisch als gefäßaktives Mittel erwiesen hatte, mit Hilfe der Venenstauungsplethysmographie untersucht. Es wurde ihre Wirkung auf das Blutstromvolumen in der Wade geprüft.

Bei allgemeiner Applikation rief Sp 585 in 21 Fällen im Mittel 15 mal eine geringe Verminderung hervor und 6 mal eine unwesentliche Verbesserung des Blutstroms. Der Effekt war in jedem Fall flüchtig.

Bei intraarterieller Injektion erzielte Sp 585 einen deutlichen Anstieg des Stromvolumens, in der überwiegenden Zahl der Fälle strebte das Blutvolumen jedoch noch intra injectionem wieder den Ruhewerten zu. Die Blutstromvermehrung lag in jedem Fall weit unter der maximalen Steigerungsfähigkeit, wie die vergleichweisen ATP-Injektionen bewiesen.

Literatur

1. Barcroft, H., and Sympathetic control of human
H. J. C. Swan: blood vessels

 (London: Edward Arnold & Co. 1953)
2. Hess, H.: Habilitationsschrift München
 1957
3. Hess, H.: Zeitsch.f.klin.Medizin. 154,
 S. 165-183 (1956)
4. Hess, H.: Med.Klinik, 24,
 S. 1031-1033 (1956)
5. Hess, H.: Deutsche Med. Wochenschr.
 33, S. 1308-1310 (1956)
6. Ratschow, M.: Die peripheren Durchblutungs-
 störungen
 Verlag Th.Steinkopff, Dres-
 den, und Leipzig (1953)
7. Ratschow, M.: Die Medizinische, 15,
 S. 507-511 (1957)
8. Schoop, W., und Zeitschrift f. Kreislauffor-
 Pfleiderer, Th.: schung 46, S. 304 (1956)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Seitz für die freundliche Durchsicht der Arbeit danken. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Hess für die Überlassung des Themas und die stete Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Am 19. Februar 1931 wurde ich in Potsdam geboren als Tochter des Generalmajors Henning von Tresckow und seiner Ehefrau Erika, geb. von Falkenhayn. Nach Versetzungen meines Vaters nach Berlin und Elbing, wo ich die Volksschule besuchte, kamen wir bei Kriegsausbruch nach Potsdam zurück. Hier ging ich ab 1941 zur Oberschule. Durch die Evakuierungen aus der Stadt ergaben sich mehrere Schulwechsel. 1944 kam mein Vater im Zusammenhang mit den Vorgängen des 20. Juli ums Leben. Im Zuge der Sippenhaft wurden meine Mutter und wir Kinder bis zum Oktober des gleichen Jahres inhaftiert. Im Januar 1945 begann unsere Flucht aus der Heimat meines Vaters in der Neumark, die nach dreimonatigem Aufenthalt in der Uckermark Ostern 1945 in der Nähe von Verden an der Aller endete. Später zogen wir in den Bezirk Bremen, von wo aus ich ab 1946 die Oberschule in Bremen besuchte. Die letzten drei Schuljahre verbrachte ich in einem Internat bis zu meinem Abitur Ostern 1950. Nach dem Abitur folgte ich einer Stipendiums-Einladung in die Vereinigten Staaten. Ich blieb ein Jahr an einem College in North Carolina. Nach meiner Rückkehr begann ich mit der Ausbildung als Krankenschwester, die ich 1953 in Delmenhorst/Oldenburg mit dem Staatsexamen abschloß.

Im Wintersemester 1953 begann ich an der Universität Göttingen mit dem Medizinstudium, legte dort im Februar 1956 das Physikum ab, ging für drei Semester nach München und kehrte danach für den Rest der Studienzeit nach Göttingen zurück.

